

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik der
Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. med. F. P. Gall

Experimentelle Untersuchung über die Möglichkeit einer
Regeneration des Nervus vagus nach trunkulärer Vagotomie
mit Pyloromyotomie und primärer Nervennaht beim Hund

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Peter Prihoda
aus Nürnberg

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik der
Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. med. F. P. Gall

Experimentelle Untersuchung über die Möglichkeit einer
Regeneration des Nervus vagus nach trunkulärer Vagotomie
mit Pyloromyotomie und primärer Nervennaht beim Hund

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Peter Prihoda
aus Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan:	Prof. Dr. W. Kersten
Referent:	Prof. Dr. E. Mühe
Korreferent:	Prof. Dr. F.P. Gall
Tag der mündlichen Prüfung:	28. Januar 1980

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

<u>I. Entwicklung der Vagotomie-Operation und Problematik ihrer Nebenwirkungen</u>	1
<u>II. Experimentelle Untersuchung über die Möglichkeit einer Regeneration des Nervus vagus nach trunkulärer Vagotomie mit Pyloromyotomie und primärer Nervennaht beim Hund</u>	
A) <u>Methodik</u>	
1. Operationstechnik	3
2. Durchführung der fraktionierten Magensekretionsanalyse	4
3. Beobachtung der Magenmotilität im Röntgenverfahren	5
4. Abschließende histologische Aufarbeitung des Magens	6
5. Versuchstiere	6
B) <u>Ergebnisse</u>	
1. Magensekretionsanalysen	8
2. Röntgenuntersuchung der Magenmotilität	10
3. Abschließende histologische Aufarbeitung des Magens	12
4. Tabellen der Ergebnisse der Magensekretionsanalysen und der histologischen Untersuchung	13
5. Graphische Darstellung der Ergebnisse der Magensekretionsanalysen	19
6. Tabellen der Ergebnisse der statistischen Berechnungen	26
<u>III. Diskussion</u>	
1. <u>Diskussion der eigenen Methodik und ihrer möglichen Fehlerquellen</u>	29
2. <u>Vergleich der eigenen Ergebnisse mit der Literatur</u>	31
<u>IV. Zusammenfassung</u>	34
<u>V. Literaturverzeichnis</u>	36

I. Entwicklung der Vagotomie-Operation und Problematik ihrer Nebenwirkungen

Die Zahl der Therapiemöglichkeiten bei chronischer Hypersekretion des Magens mit Neigung zur Gastritis, zum Ulcus ventriculi und zum Ulcus duodeni ist bis heute begrenzt. Eine davon ist die chirurgische Durchtrennung des für die Gastrinfreisetzung in der kephalen Phase der Magensekretion verantwortlichen Nervus vagus, wie schon Pawlow zeigte (17). Diese - Vagotomie genannte - Operation wurde von der trunkulären Vagotomie (Exner 1911 und Latarjet 1922) über die selektive Vagotomie (Jackson und Franksson 1948) bis zur proximalen selektiven oder Parietalzell-Vagotomie (Holle und Hart 1967) entwickelt.

Die Durchführung der trunkulären Vagotomie, bei der außer dem Magen auch der Dünndarm bis zum Colon transversum, das Gallengangssystem sowie das Pankreas ihre parasympathische Versorgung verlieren, machte wegen der Denervierung des Pylorus eine Drainageoperation notwendig. Diese wurde zunächst in Form einer Gastrojejunostomie (Dragstedt 1943), bald jedoch als Pyloroplastik abgeschlossen. Eine solche Drainageoperation war auch noch nach der selektiven Vagotomie nötig, die selektiv nur noch die den Magen versorgenden Vagusäste ausschaltete. Trunkuläre und selektive Vagotomie waren in 25% beziehungsweise in 15% der Fälle mit unerwünschten Nebenwirkungen behaftet (28). Diese zeigten sich in Form des Postvagotomie-Syndroms (28) mit Diarrhoen, Gewichtsverlust und Steatorrhoe auf Grund einer Stase im Magen und einer Unterfunktion des Gallensystems und des Pankreas oder als Postvagotomie-Dumping mit Völlegefühl, Druck im Oberbauch, Übelkeit und orthostatischer Dysregulation auf Grund einer Pylorusinsuffizienz (28).

Bei der Parietalzell-Vagotomie, die nur noch die Vaguszweige der gastrinproduzierenden und der belegzellenhaltigen Magenregionen ausschaltet, ist eine Drainageoperation überflüssig und unerwünschte Nebenwirkungen treten nur noch in 2 - 5% der Fälle auf (28). Bisher war abgesehen von einer operativen Radikalthherapie nur eine konservative Therapie des Postvagotomie-Syndroms beziehungsweise des Postvagotomie-Dumpings etwa mit Cholestyramin oder MTC-Kost möglich (29).

Es wäre jedoch auch denkbar, eine früher durchgeführte trunkuläre oder selektive Vagotomie operativ zu korrigieren. Man könnte dabei die Stümpfe des durchtrennten Nervus vagus anfrischen und wieder zusammennähen. Daran ließe sich dann die heute gebräuchliche Parietalzell-Vagotomie anschließen. Mit der chirurgischen Naht von motorischen und sensiblen Nerven werden heute gute Erfolge erzielt (7). Seit längerem ist bekannt, daß auch im vegetativen Nervensystem ein Aussprossen aus erhalten gebliebenen Nervenfasern und sogar eine Regeneration nach kompletter Durchtrennung möglich ist (1, 3, 8, 9, 10, 13, 14, 20, 24). Bislang wurde jedoch nicht untersucht, ob eine solche Regeneration des Nervus vagus auch zu einer Wiederherstellung seiner Funktion führen kann.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es nun, experimentell am Hund nachzuprüfen, ob der Nervus vagus nach trunkulärer Vagotomie mit Pyloromyotomie und anschließender primärer Nervennaht in der Lage ist, entlang der degenerierenden distalen Vagusteile auszuwachsen und die nervöse Versorgung des Magens wieder aufzunehmen. Die relativ einfache Technik der Magensekretionsanalyse ließ diese Methode zur Verfolgung der Regeneration des Nervus vagus geeignet erscheinen (22, 23).

II. Experimentelle Untersuchung über die Möglichkeit einer Regeneration des Nervus vagus nach trunkulärer Vagotomie mit Pyloromyotomie und primärer Nervennaht beim Hund

A) Methodik

1. Operationstechnik

Nach Einleitung einer intravenösen Narkose mit Trapanal^R (Thiopental-Natrium) in einer Dosierung von etwa 25 mg pro kg Körpergewicht und Stunde und maschineller Beatmung wird die Bauchhöhle durch einen Medianschnitt vom Processus xiphoideus bis knapp oberhalb der Symphyse eröffnet. Anschließend werden der Ramus anterior und posterior des Nervus vagus unmittelbar unterhalb des Zwerchfells beziehungsweise nach dessen Fensterung supradiaphragmal aufgesucht und freipräpariert. Nacheinander werden beide Äste mit jeweils zwei Haltefäden fixiert und zwischen den Fixationspunkten durchtrennt. Gleich anschließend werden die Schnittstellen so schonend wie möglich durch zwei bis drei perineurale Nähte (2) wieder aneinander adaptiert. In Höhe der Nahtstellen wird die äußere Muskelschicht des Ösophagus zirkulär freigelegt, so daß sich eventuell vorhandene versprengte Vagusfasern entfernen lassen. Die nach der eben beschriebenen Methode operierten Tiere werden im Folgenden als Versuchshunde bezeichnet. Bei den Kontrollhunden erfolgt eine Exstirpation der Vagus-äste auf einer Länge von mehreren Zentimetern, um eine unbeabsichtigte Nervenregeneration zu verhindern. Die notwendige Drainageoperation wird in Form einer Pyloromyotomie angeschlossen, so daß das Darmlumen nicht eröffnet wird. Diese Technik erlaubt eine nahezu normale Fütterung nach zwei Tagen und vereinfacht die postoperative Pflege erheblich. Die Bauchdecke wurde durch eine dreischichtige Naht mit resorbierbarem Faden verschlossen und heilte unter antibiotischer Abdeckung in allen Fällen komplikationslos aus.

2. Durchführung der fraktionierten Magensekretionsanalyse

Die Sekretionsanalysen wurden bei jedem Hund einmal präoperativ und postoperativ zunächst in Abständen von einigen Wochen, später von einigen Monaten durchgeführt. Wie die Erfahrung zeigte, war vor jeder Analyse ein zweitägiges Fasten des jeweiligen Hundes nötig, um eine vollständige und zuverlässige Entleerung des Magens zu erreichen.

Zur notwendigen Ruhigstellung der Versuchstiere bewährte sich wie bei der Operation eine intravenöse Narkose mit Trapanal^R (Thiopental-Natrium) in einer Dosierung von zunächst etwa 25 mg pro Kg Körpergewicht und Stunde, teils mit, teils ohne maschinelle Beatmung, die durch die Gewöhnung der Hunde im Laufe des Beobachtungszeitraums teilweise bis auf etwa 35 mg pro Kg Körpergewicht und Stunde gesteigert werden mußte.

Die Hunde lagen auf der linken Seite und erhielten zur Offenhaltung eines venösen Zugangs eine Dauertropfinfusion von Glucose 4.5%, Lävulose 4.5% oder isotoner Kochsalzlösung in einer Menge von 500 ml pro Analyse. Unter Zuhilfenahme eines biegsamen Mandrins wurde eine Magensonde Charr. 20 vom Rachen aus in den Magen vorgeschoben. Durch Insufflation von etwas Luft und probeweise Aspiration mit einer 250 ml-Glasspritze ließ sich die richtige Lage der Sonde im Magen grob orientierend bestimmen.

Der Magensaft wurde maschinell mit einem intermittierenden Sog von 90 - 120 mm Wassersäule in 15min-Portionen abgesaugt. Nach Verwerfung der ersten Portion erfolgte die Gewinnung des Nüchternsekretes während 4x15 Minuten. Einige Minuten nach subkutaner Injektion von präoperativ 0.7ml (0.18mg), postoperativ 1.5ml (0.38mg) Pentagastrin (Gastrodiagnost^R, Merck) setzte die Sekretion des stimulierten Magensaftes ein, der ebenfalls in vier 15min-Portionen gewonnen wurde.

Die jeweils letzte Sekretionsanalyse jedes Hundes ergab absolut quantitative Ergebnisse, da sie intraoperativ erfolgte. Dabei wurde der Pylorus mechanisch abgeklemmt, um jeden Verlust von Magensaft oder Zufluss von Duodenalsaft zu vermeiden. Außerdem ließ sich dabei die Lage der Sonde durch Tasten durch die Magenwand einwandfrei kontrollieren.

Für jede 15min-Portion wurden im Labor die Menge mittels Meßzylinder und das pH mit einer Kapillarglaselektrode bestimmt. In der Labortabelle ließ sich leicht zu jedem pH einer Portion die entsprechende Säurekonzentration in mval/ml ermitteln (22, 23). Dieser Wert multipliziert mit der Menge der Portion in ml ergibt die Säuresekretion in mval/15min, und nach Addition der vier Nüchternwerte beziehungsweise der vier stimulierten Werte erhält man die Basalsekretion (BA0) beziehungsweise die stimulierte Sekretion in mVal/Stunde. Aus den beiden höchsten 15min-Werten der vier stimulierten Fraktionen, addiert und mit 2 multipliziert, resultiert die maximale Säureproduktion (Peak Acid Output, PA0) in mVal/Stunde.

Beispiel: Bei einer Menge von 34 ml und einem pH von 1.25 beträgt der Wert in der Labortabelle 7.0×10^{-2} mVal/ml.

$$34 \text{ ml} \times 7.0 \text{ mVal/ml} = 2.38 \text{ mVal/15 min}$$

3. Beobachtung der Magenmotilität im Röntgenverfahren

Bei einem zufällig ausgewählten Versuchshund (Nr. 6) erfolgte eine röntgenologische Kontrolle der Magenmotilität einmal präoperativ, eine Woche postoperativ sowie am Ende des Experiments 440 Tage nach der Operation. Dazu wurde das Tier mit einer intramuskulären Injektion von etwa 100 mg Ketanest^R (Ketamine) pro kg Körpergewicht ruhiggestellt. Eine Magensonde wurde wie bei den Magen-sekretionsanalysen vom Rachen in den Magen vorgeschoben und diente zum Instillieren von etwa 250 ml Bariumkontrastbrei. Nach Beobachtung der Magenperistaltik in verschiedenen Lagen mit Hilfe des Bildwandlers wurde diese durch Serienaufnahmen festgehalten.

4. Abschließende histologische Aufarbeitung des Magens

Bei der Sektion der Versuchstiere wurde der Magen mit dem distalen Ösophagusteil herauspräpariert. Gezielte Gewebeproben aus dem Nervus vagus und seinen Ästen, soweit makroskopisch sichtbar, wurden proximal und distal der Naht- bzw. Schnittstelle, an kleinen Vagus-Ästchen am Magen sowie aus der Magenschleimhaut entnommen. Diese wurden sofort in 10%igem Formol fixiert und später in Paraffin eingebettet. Zur speziellen Darstellung wurden von jeder Probe mehrere Schnitte angefertigt und mit Hämalaun-Eosin, nach Masson-Goldner und nach Bodian gefärbt.

Untersuchungskriterien bei der späteren mikroskopischen Untersuchung waren bei den Nervenpräparaten Vorhandensein eines Nerven sowie Narben, Entzündung und Degeneration beziehungsweise Regeneration desselben, bei den Schleimhautpräparaten Entzündung, Atrophie und die Zahl der Belegzellen.

5. Versuchstiere

Um die ursprünglich angestrebte Zahl von sieben Versuchs- und fünf Kontrollhunden zu erreichen, wurden insgesamt vierzehn Hunde operiert, jedoch überlebten bis zum Ende des Versuchs nur sieben von ihnen. Bei einem von diesen mißlang die Operation, so daß er eingeschläfert werden mußte. Die jeweiligen Todesursachen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

In den meisten Fällen handelte es sich um mischrassige Hunde, die in ihrem Aussehen jedoch stark einem Schäferhund ähnelten, sowie einen Wolfshund und einen Jagdhund. Die letzten beiden gehören zu den frühzeitig verstorbenen Hunden, so daß die im Versuch verwendeten Tiere zumindest äußerlich eine einheitliche Gruppe bilden.

Wegen der zu erwartenden Versuchsdauer waren besonders friedliche Tiere ausgewählt worden. Aus technischen Gründen mußten einige Hunde in Gemeinschaftszwingern untergebracht werden, zum Teil zusammen mit Fremdtieren, was mehrmals zu Kämpfen unter den Tieren mit Verletzungen und sogar einem Todesfall führte.

Tabelle 1: Todesursachen

<u>Todesursache</u>	<u>Hund Nr.</u>
Eingeschläfert	1,2,3,4,6,7,8
Narkosezwischenfall	5,13
Lungenerkrankung	10,12
Auszehrung	11
Innere Blutung	14
Tod an Bißverletzungen	9

Tabelle 2: Versuchstiere

Hund Nr.	Geschl. M/W	Versuch/ Kontrolle	Körper- gew. KG	Operation	Todes- tag
1	W	V	25	26.1.77	6.9.77
2	M	V	25	27.1.77	17.2.78
3	M	V	40	23.2.77	26.5.78
4	M	V	35	17.3.77	10.5.78
5	W	V	25	14.6.77	22.6.78
6	W	V	30	25.7.77	12.10.78
7	W	K	25	28.3.77	8.6.78
8	M	K	25	28.3.77	1.6.78
9	W	K	25	21.7.77	22.1.78
10	M	V	25	28.1.77	24.4.77
11	W	K	25	31.3.77	19.4.77
12	M	K	45	23.6.77	20.10.77
13	M	V	30	7.12.76	22.12.76
14	M	V	25	14.1.77	17.1.77

B) Ergebnisse

1. Magensekretionsanalysen

Präoperativ schwankten die PAO-Werte zwischen 14.1 und 61.4 mVal Säure/Stunde mit einem Mittelwert von 34.6 mVal Säure/Stunde. Die entsprechende Basalsekretion (BAO) lag zwischen 1.9 und 5.2 mVal Säure/Stunde mit einem Mittelwert von 3.1 mVal Säure/Stunde. Die genannten Zahlen enthalten die Werte aller sechs Hunde. Etwa eine Woche postoperativ zeigte sich sowohl bei den Versuchs- als auch den Kontrollhunden ein deutlicher Abfall der PAO, deren Mittelwert über alle sechs Hunde mit 1.7 mVal Säure/Stunde um 95.1% unter dem präoperativen Mittelwert lag. In geringerem Umfang fiel auch die Basalsekretion um 87.1% auf einen Mittelwert von 0.4 mVal Säure/Stunde. Im Verlauf des Experiments zeigten die beiden Kontrollhunde praktisch keine Reaktion mehr auf Pentagastrin in der gewählten Dosierung und ließen wie erwartet keine Tendenz einer Regeneration des Nervus vagus erkennen. Ähnliches geschah bei Versuchshund Nr. 4. Hier ergab sich jeweils um den 130. und den 280. Tag post operationem eine kurzfristige Sekretionssteigerung um über 10 und 8 mVal Säure/Stunde, die jedoch nur während jeweils einer Sekretionsanalyse auftrat und deren Ursache uns wie bei den Versuchshunden Nr. 2, 3 und 6 unbekannt ist. Im übrigen blieben bei Hund Nr. 4 sowohl PAO als auch BAO annähernd konstant niedrig auf dem Niveau der Ergebnisse kurz nach der Operation. Bei den Hunden Nr. 2, 3 und 6 fanden sich ähnlich Nr. 4 kurzzeitige Sekretionssteigerungen zu vergleichbaren Zeitpunkten. Hund Nr. 6 bot eine solche bei zwei aufeinanderfolgenden Analysen am 102. und 130. Tag, Hund Nr. 2 und 3 jeweils nur einmal am 125. und 154. Tag. Abgesehen von diesen Spitzen war bei Nr. 2, 3 und 6 eine beständige Steigerung der PAO zu sehen, während die BAO

im Rahmen der erreichbaren Genauigkeit in etwa gleich blieb. Bei den abschließenden, wie bereits erwähnt quantitativen Sekretionsanalysen ergab sich folgendes Bild: Ein Hund (Nr. 2) lag mit einer PAO von 26.5 mVal Säure/Stunde um 63.6% über dem präoperativen Wert, Hund Nr. 3 erreichte mit 17.4 mVal Säure/Stunde 49.7% der präoperativen PAO, und die geringste Steigerung zeigte Hund Nr. 6, der mit 10.7 mVal Säure/Stunde nur auf 17.4% der präoperativen PAO kam. Hund Nr. 4 wurde nicht gewertet, da bei ihm eine Insuffizienz der Vagusnaht bestand, wie sich bei der Sektion zeigte. Die genauen Werte der Magensekretionsanalysen und die zugehörigen graphischen Darstellungen finden sich in den Tabellen 3-15.

Bei der statistischen Auswertung der eigenen Ergebnisse mit dem T-Test (unpaar) wurden präoperativ die Analyseergebnisse selbst, postoperativ wegen der unterschiedlichen Untersuchungstage die Regressionsgeraden verwendet. Präoperativ unterscheiden sich zwar die PAO-Mittelwerte der Versuchshunde 2, 3 und 6 mit 37.5 mVal Säure/Stunde und der Kontrollhunde 7 und 8 mit 20.75 mVal Säure/Stunde deutlich, wegen der hohen Standardabweichung jedoch nicht signifikant ($p < 0.20573$, siehe auch Tab. 16), mit $p < 0.31727$ unterscheiden sich auch die präoperativen BAO-Mittelwerte nicht signifikant (Tab. 17). Signifikant ist aber, wie zu erwarten, der Unterschied zwischen den präoperativen PAO- und BAO-Werten sowohl der Versuchshunde ($p < 0.02383$) als auch der Kontrollhunde ($p < 0.06462$), siehe dazu auch Tab. 18 und 19. Postoperativ wurden aus den Regressionsgeraden die Werte für den 20., 50., 100., 150. und 180. Tag entnommen und ebenfalls mit dem T-Test (unpaar) ausgewertet. Dabei zeigte sich, daß die Sekretionssteigerung auf Pentagastrin in der gewählten Dosierung bei den Versuchshunden an allen diesen Tagen signifikant war (Tab. 20), bei den Kontrollhunden jedoch nie (Tab. 21). Der Vergleich der PAO-Werte der Versuchs- und der Kontrollhunde brachte folgendes Ergebnis:

Am 20. postoperativen Tag unterschieden sich beide Gruppen nicht signifikant, wohl aber an allen folgenden (Tab. 22). Der Vergleich der BAO-Werte der Versuchs- und der Kontrollhunde zeigte ebenso wie präoperativ auch postoperativ keinen signifikanten Unterschied (Tab. 23).

2. Röntgenuntersuchung der Magenmotilität

Bei der röntgenologischen Beobachtung des Magens von Versuchshund Nr. 6 mit Hilfe des Bildwandlers war wenige Tage postoperativ ein fast völliges Erliegen der Magenperistaltik sowie eine Dilatation sichtbar, etwa 440 Tage später jedoch wieder ein annähernd normales Bild mit regelmäßiger Peristaltik, wie auch der Verlauf der Sekretionsanalysen eine gewisse Regeneration des Nervus vagus erkennen läßt. Auf Seite 10 und 11 sind einige dieser Röntgenaufnahmen abgebildet.

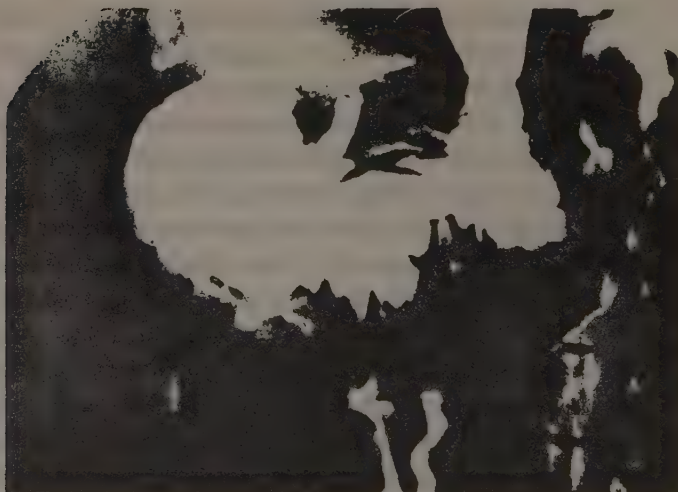


Bild 1: Versuchshund Nr. 6 präoperativ

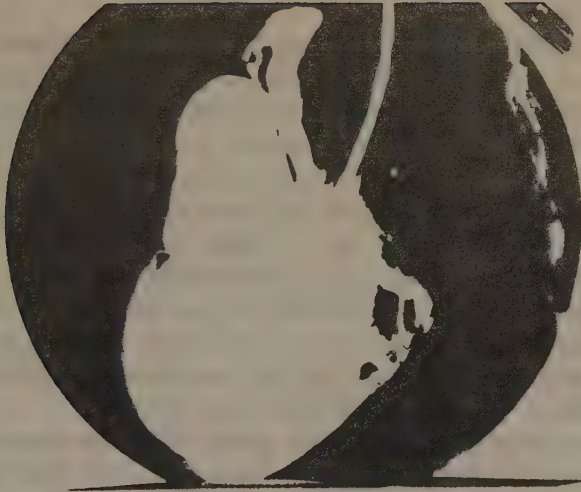


Bild 2: Versuchshund Nr. 6 eine Woche postoperativ

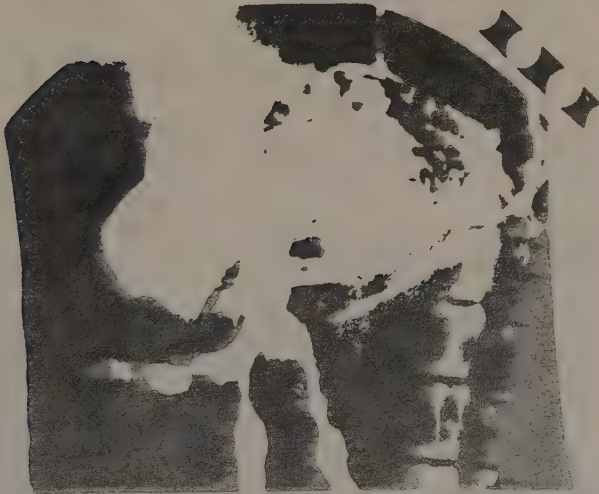


Bild 3: Versuchshund Nr. 6 440 Tage postoperativ

3. Abachließende histologische Aufarbeitung des Magens

Bei der histologischen Kontrolle des Vaguswachstums fanden sich bei beiden Kontrollhunden sowie bei Hund Nr. 4 (Nahtinsuffizienz) distal der Vagusunterbrechung kleinste intakte Nervenfasern, obwohl makroskopisch keine den Raum zwischen den Nervenstümpfen überbrückenden Fasern sichtbar waren. Größere intakte Nerven waren hingegen bei den drei Versuchshunden Nr. 2, 3 und 6 zu sehen, was als Hinweis auf eine Regeneration des Nervus vagus zu betrachten ist, da ein Übersehen derart großer Nervenäste bei der Vagotomie in allen drei Fällen sehr unwahrscheinlich sein dürfte.

Bei keinem der sechs Hunde ergaben sich Anhaltspunkte für eine Atrophie der Magenschleimhaut, die eventuell für die teilweise niedrige Sekretionsleistung verantwortlich gemacht werden könnte.

Tabelle 3:

Versuchsbund Nr. 2

Angaben des Magensekretionsanalysen und der histologischen Untersuchung

Basalsekretion

Zeit (Tag)	12	48	91	125	173	225	274	323	379
Säure (mVal/ Std.)	0.0	1.8	2.4	7.7	1.3	1.1	1.9	1.5	1.2
Säure (%)	0.0	94.7	126.3	405.3	68.4	57.9	100.0	78.9	63.2
Menge (ml)	47	62	94	86	36	34	45	50	38
Ø ph	1.50	4.35	1.95	1.50	1.15	1.50	1.45	1.60	1.60

Stimulierte Sekretion

Zeit (Tag)	12	48	91	125	173	225	274	323	379
Säure (mVal/ Std.)	11.5	3.6	5.6	3.8	10.1	1.3	5.1	14.9	21.8
Säure (%)	100.0	31.3	48.7	33.0	87.8	11.3	44.3	129.6	113.0
Menge (ml)	167	134	115	53	92	27	82	165	130
Ø ph	1.35	1.85	1.45	1.30	1.05	1.40	1.30	1.20	1.15

Reak. auf Output (PAO)

Zeit (Tag)	12	48	91	125	173	225	274	323	379
Säure (mVal/ Std.)	16.2	6.0	7.3	5.3	11.1	1.4	5.9	19.2	26.5
Säure (%)	100.0	37.0	45.1	32.7	68.5	8.6	36.4	118.5	106.2

Histologie

Epithel der Nebstollen: Unauffälliger Nerv

Epithel der Nebstollen: Nur kleine Nervenfasern sichtbar, nicht sicher beurteilbar,

normale Magenschleimhaut

Tabelle 4:

Versuchshund Nr. 3

Ergebnisse der Magensekretionsanalysen und der histologischen Untersuchung

Basalsekretion

Zeit(Tage)	15	28	90	132	154	196	254	302	331	457
Säure(mVal/ Std.)	0.1	0.7	4.4	5.3	1.0	1.0	2.8	2.9	0.6	1.9
Säure(%)	100.0	2.4	17.1	129.3	24.4	24.4	68.3	70.7	14.6	46.3
Menge (ml)	72	47	95	86	27	30	62	70	35	46
ø ph	1.30	2.85	2.20	1.40	1.30	1.50	1.60	1.45	1.50	1.50

Stimulierte Sekretion

Zeit(Tage)	15	28	90	132	154	196	254	302	331	457
Säure(mVal/ Std.)	24.2	0.1	1.1	4.9	6.7	11.7	6.6	5.3	8.1	14.5
Säure(%)	100.0	0.4	4.5	20.2	27.7	48.3	27.3	21.9	33.5	60.0
Menge (ml)	199	52	57	78	82	123	94	87	150	153
ø ph	1.05	2.75	1.85	1.30	1.20	1.15	1.25	1.30	1.35	1.15

Peak Acid Output (PAO)

Zeit(Tage)	15	28	90	132	154	196	254	302	331	457
Säure(mVal/ Std.)	35.0	0.1	1.8	5.0	7.5	18.0	9.0	5.8	9.0	17.4
Säure(%)	100.0	0.3	5.1	14.3	21.4	51.4	25.7	16.6	25.7	49.7

Histologie

Proximal der Nahtstelle: Unauffälliger Nerv

Distal der Nahtstelle: Teils unauffällige, teils regenerierende, teils degenerierende Nervenfasern, normale Magenschleimhaut

Tabelle 5:

Versuchsbund Nr. 4 (nicht gewertet)

Ergebnisse der Magensekretionsanalysen und der histologischen Untersuchung

Basalsekretion

Zeit(Tage)	Prä-OP	8	61	131	173	249	280	323	419
Säure(mVal/Std.)	2.5	0.8	2.5	3.4	1.3	0.4	1.7	1.0	0.5
Säure(%)	100.0	32.0	100.0	136.0	52.0	16.0	68.0	40.0	20.0
Menge (ml)	34	39	89	59	39	31	34	56	32
ø ph	1.20	1.90	1.65	1.35	1.60	1.80	1.45	1.80	1.90

Stimulierte Sekretion

Zeit(Tage)	Prä-OP	8	61	131	173	249	280	323	419
Säure(mVal/Std.)	49.7	1.2	2.2	12.0	1.4	2.7	4.6	3.0	2.5
Säure(%)	100.0	2.4	4.4	24.1	2.8	5.4	9.3	6.0	5.0
Menge (ml)	331	29	57	137	42	82	49	78	47
ø ph	0.95	1.50	1.50	1.15	1.55	1.55	1.15	1.50	1.35

Peak Acid Output (PAO)

Zeit(Tage)	Prä-OP	8	61	131	173	249	280	323	419
Säure(mVal/Std.)	53.6	1.4	2.6	14.0	1.6	3.2	5.0	3.6	3.1
Säure(%)	100.0	2.6	4.9	26.1	3.0	6.0	9.3	6.7	5.8

Histologie

Bei diesem Hund war nur ein Vagus-Stamm vorhanden.

Proximal der Nahtstelle: Unauffälliger Nerv

Distal der Nahtstelle: Eine unauffällige Nervenfasern, in den anderen Präparaten kein Nerv sichtbar, normale Magenschleimhaut, ein Ulcus ventriculi.

Tabelle 6:

Ergebnisse der Magensekretionsanalysen und der histologischen Untersuchung

Basalsekretion

Zeit(Tage)	Prä-Op	3	46	102	130	190	444
Säure(mVal/ Std.)	2.7	0.9	0.9	1.4	0.8	2.7	1.0
Säure(%)	100.0	33.3	33.3	51.9	29.6	100.0	37.0
Menge (ml)	48	48	23	34	23	35	21
Ø ph	1.35	1.80	1.50	1.45	1.55	1.20	1.45

Stimulierte Sekretion

Zeit(Tage)	Prä-OP	3	46	102	130	190	444
Säure(mVal/ Std.)	43.5	1.7	0.8	9.3	9.8	6.5	9.5
Säure (%)	100.0	3.9	1.8	21.4	22.5	14.9	21.8
Menge (ml)	370	50	17	126	119	78	120
Ø ph	1.05	1.55	1.40	1.25	1.20	1.20	1.20

Peak Acid Output (PAO)

Zeit(Tage)	Prä-OP	3	46	102	130	190	444
Säure(mVal/ Std.)	61.4	2.0	1.0	12.0	13.4	6.7	10.7
Säure (%)	100.0	3.3	1.6	19.5	21.8	10.9	17.4

Histologie

Proximal der Nahtstelle: Unauffälliger Nerv

Nahtstelle: Narbengewebe, intakte und proliferierende Nervenfasern

Distal der Nahtstelle: Unauffällige Nervenfasern in zwei Präparaten, normale Magenschleimhaut, Belegzellen der Zahl nach leicht vermindert.

Tabelle 7:

Kontrollhund Nr. 7

Ergebnisse der Magensekretionsanalysen und der histologischen Untersuchung

Basalsekretion

Zeit(Tage)	17	49	85	169	207	253	302	437
Säure(mVal/ Std.)	0.2	1.1	3.3	0.4	0.7	1.1	1.5	0.9
Säure(%)	100.0	3.8	21.2	63.5	7.7	13.5	21.2	28.8
Menge (ml)	71	163	76	114	25	15	65	45
ø ph	1.30	3.00	1.90	1.60	1.85	1.40	1.80	1.55
								1.65

Stimulierte Sekretion

Zeit(Tage)	17	49	85	169	207	253	302	437
Säure(mVal/ Std.)	13.9	0.2	1.8	1.4	1.4	1.5	1.9	6.0
Säure(%)	100.0	1.4	12.9	10.1	10.1	10.8	13.7	43.2
Menge (ml)	165	111	102	55	50	29	70	81
ø ph	1.15	2.85	1.80	1.65	1.65	1.35	1.65	1.25
								1.40

Peak Acid Output (PAO)

Zeit(Tage)	17	49	85	169	207	253	302	437
Säure(mVal/ Std.)	14.1	0.3	2.1	1.6	1.4	1.8	2.4	6.3
Säure(%)	100.0	2.1	14.9	11.3	9.9	12.8	17.0	44.7
								18.4

Histologie

Proximal der Schnittstelle: Unauffälliger Nerv

Distal der Schnittstelle: In zwei Präparaten fragliche Nervendegeneration,
in einem weiteren kein Nerv sichtbar, normale
Magenschleimhaut, Belegzellen der Zähl nach leicht
vermindert.

Tabelle 8:

Kontrollhund Nr. 8

Ergebnisse der Magensekretionsanalysen und der histologischen Untersuchung

Basalsekretion

Zeit(Tage)	17	57	105	163	207	302	430
Säure(mVal/ Std.)	0.5	2.5	0.9	1.9	4.6	1.0	1.2
Säure (%)	23.8	119.0	42.9	90.5	219.0	47.6	57.1
Menge (ml)	66	65	25	27	69	45	29
ø ph	2.20	1.50	1.55	1.25	1.30	1.70	1.50

Stimulierte Sekretion

Zeit(Tage)	17	57	105	163	207	302	430
Säure(mVal/ Std.)	0.4	5.3	1.6	2.1	2.9	2.3	2.7
Säure (%)	1.9	25.4	7.7	10.0	13.9	11.0	12.9
Menge (ml)	40	84	35	34	36	45	40
ø ph	2.00	1.30	1.45	1.30	1.20	1.40	1.25

Peak Acid Output (PAO)

Zeit(Tage)	17	57	105	163	207	302	430
Säure(mVal/ Std.)	0.5	5.7	1.7	2.2	3.0	2.8	2.8
Säure (%)	1.8	20.8	6.2	8.0	10.9	10.2	10.2

Histologie

Proximal der Schnittstelle: Unauffälliger Nerv

Distal der Schnittstelle:

In einem Präparat eine kleine intakte Nervenfaser,
 in einem anderen kein Nerv sichtbar, keine sichere
 Magenschleimhautatrophie, blasser Belegzellen in normaler Anzahl.

Tabelle 9:

Versuchshund Nr. 2

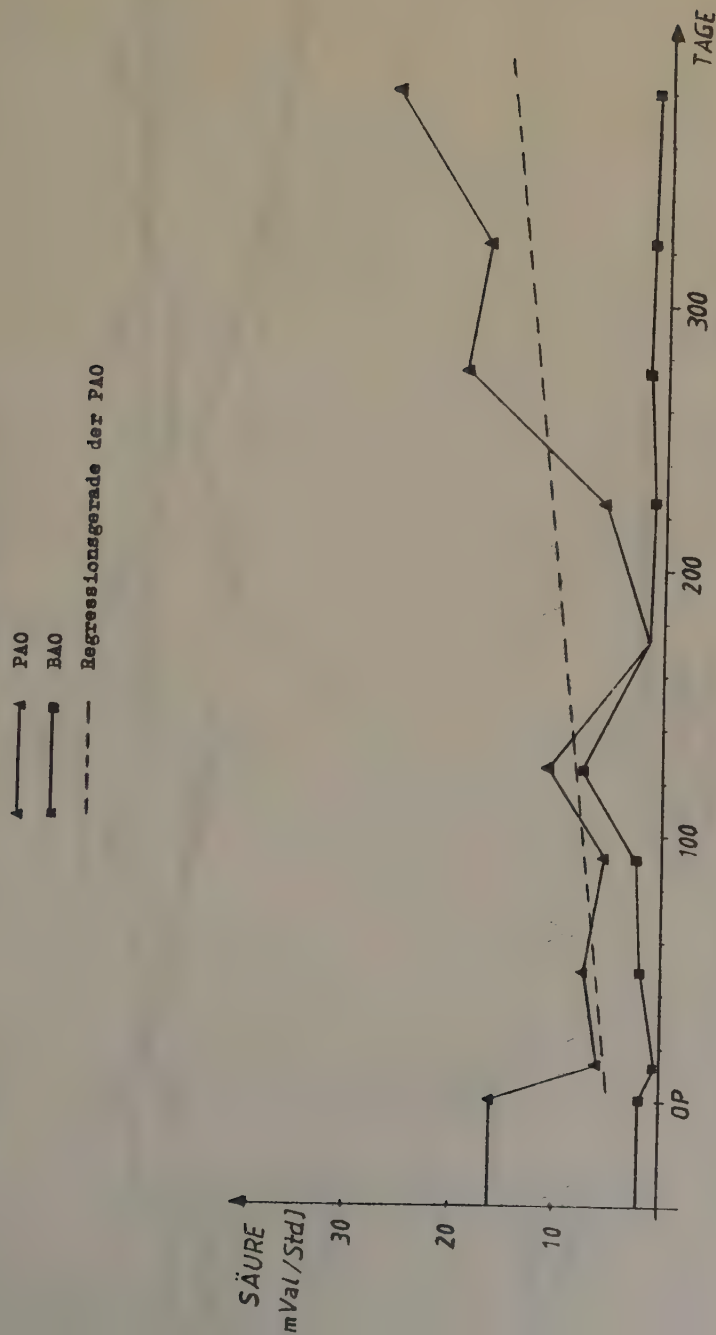


Tabelle 10:

Versuchshund Nr. 3

▲ — PAO
 ■ — BAO
 --- -- Regressionsgerade der PAO

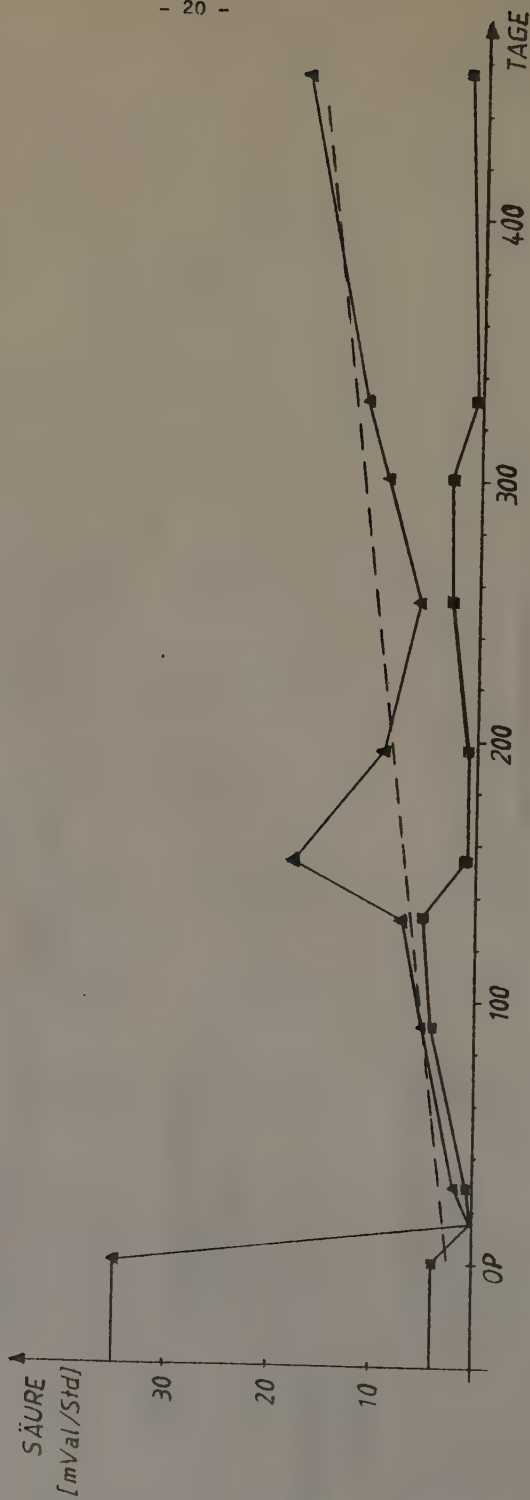


Tabelle 11:

Hund Nr. 4 (Nehhtinsuffizienz)

▲ PAO
■ BAO

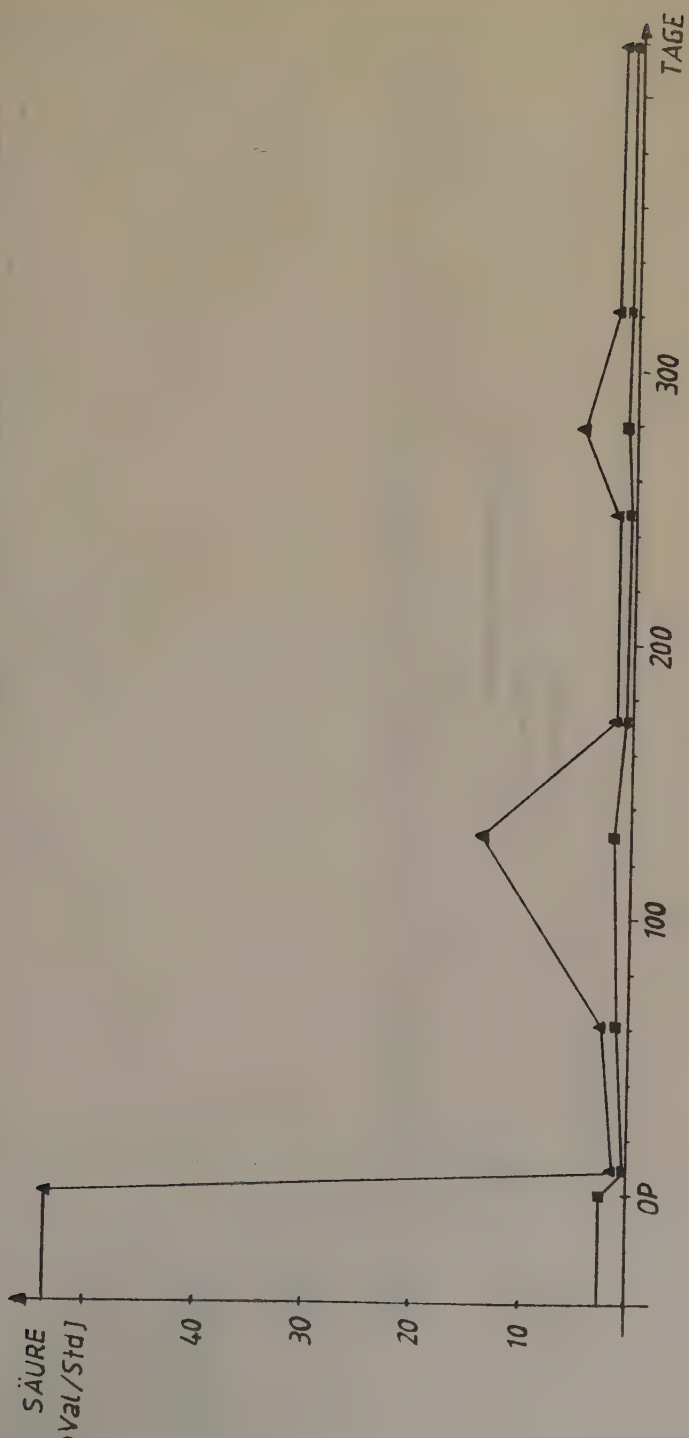


Tabelle 12:

Versuchshund Nr. 6

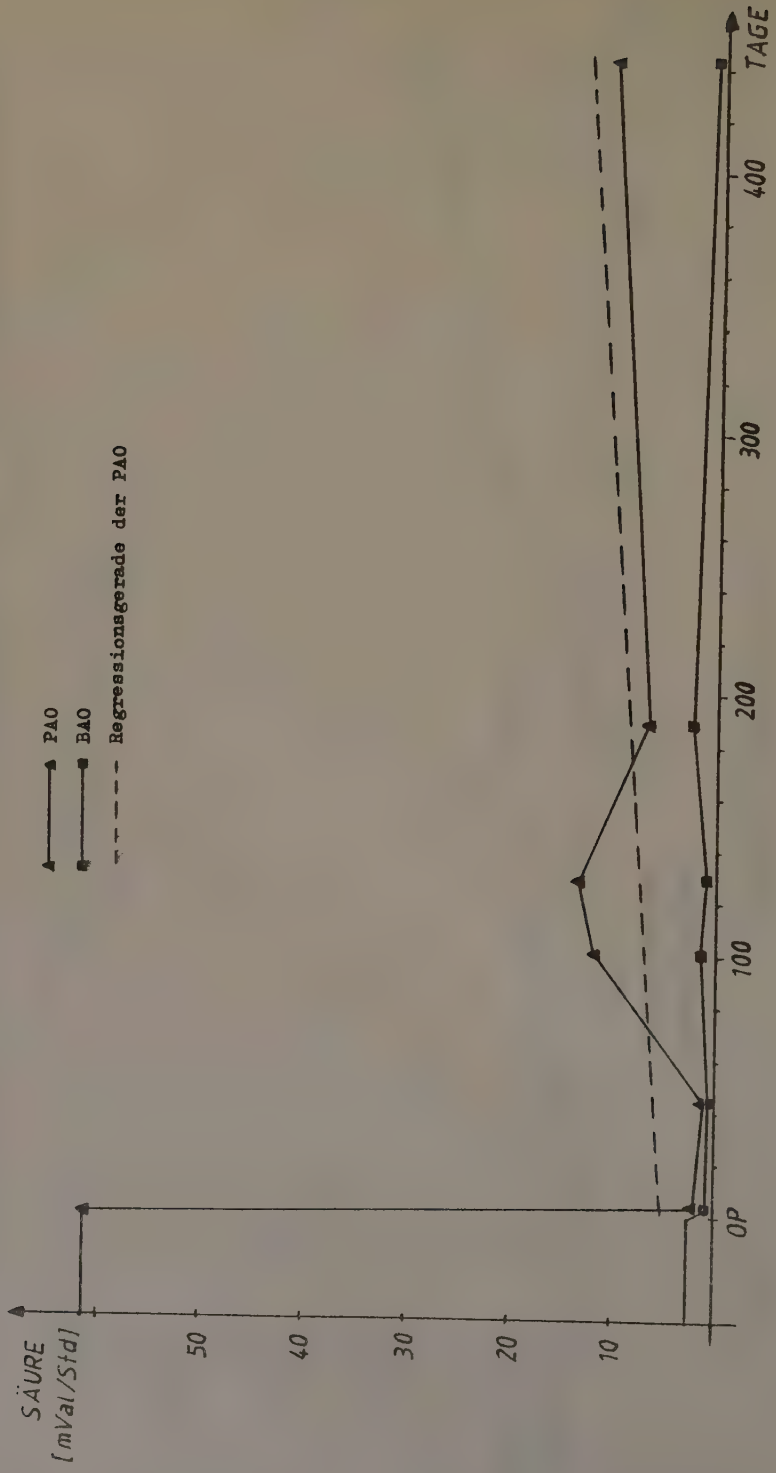


Tabelle 13:

Kontrollbund Nr. 7

▲ PAO
■ BAO
- - - Regressionsgerade der PAO

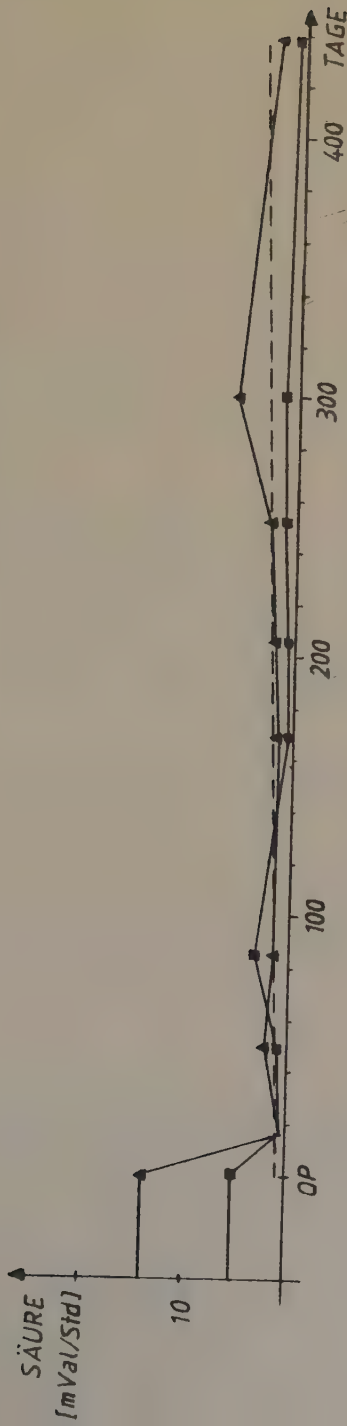


Tabelle 14:

Kontrollhund Nr. 8

▲ PAO
■ BAO
- - - Regressionsgerade der PAO

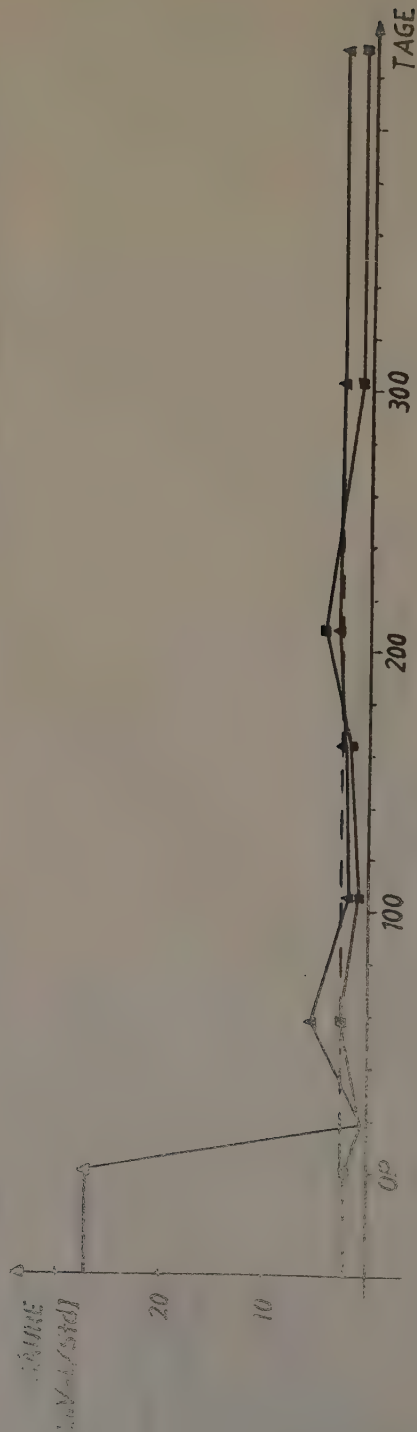


Tabelle 15: Durchschnittswerte

Die Durchschnittskurven ergeben sich aus den Kurvenwerten der einzelnen Hunde, die Regressionsgeraden aus den Analyseergebnissen.

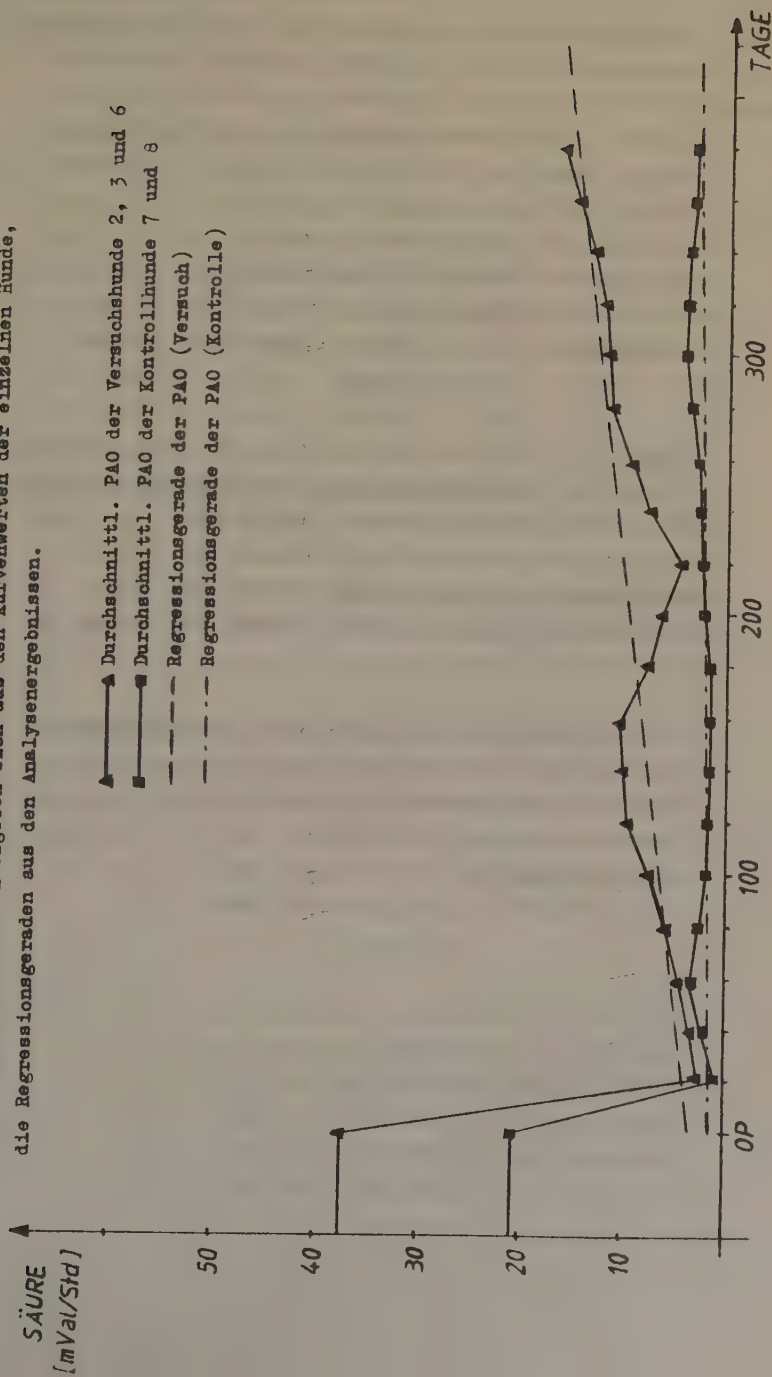


Tabelle 16 - 19: Statistische Auswertung der präoperativen Versuchsergebnisse mit Hilfe des T-Tests (unpaar).

Tabelle 16: Vergleich der PAO-Werte der Versuchshunde Nr. 2, 3 und 6 mit den PAO-Werten der Kontrollhunde Nr. 7 und 8

Mittelwert der Versuchshunde $M_1 = 37.533$

Standardabweichung der Versuchshunde $SD_1 = 2.900$

Mittelwert der Kontrollhunde $M_2 = 20.750$

Standardabweichung der Kontrollhunde $SD_2 = 9.405$

$p < 0.20573$

Tabelle 17: Vergleich der BAO-Werte der Versuchshunde Nr. 2, 3 und 6 mit den BAO-Werten der Kontrollhunde Nr. 7 und 8

Mittelwert der Versuchshunde $M_1 = 2.900$

Standardabweichung der Versuchshunde $SD_1 = 1.114$

Mittelwert der Kontrollhunde $M_2 = 3.650$

Standardabweichung der Kontrollhunde $SD_2 = 2.192$

$p < 0.31727$

Tabelle 18: Vergleich der PAO-Werte der Versuchshunde Nr. 2, 3 und 6 mit den BAO-Werten derselben Hunde

Mittelwert der PAO-Werte $M_1 = 37.533$

Standardabweichung der PAO-Werte $SD_1 = 22.706$

Mittelwert der BAO-Werte $M_2 = 2.900$

Standardabweichung der BAO-Werte $SD_2 = 1.114$

$p < 0.02883$

Tabelle 19: Vergleich der PAO-Werte der Kontrollhunde Nr. 7 und 8 mit den BAO-Werten derselben Hunde

Mittelwert der PAO-Werte $M_1 = 20.750$

Standardabweichung der PAO-Werte $SD_1 = 9.405$

Mittelwert der BAO-Werte $M_2 = 3.650$

Standardabweichung der BAO-Werte $SD_2 = 3.192$

$p < 0.06462$

Tabellen 20 - 23: Statistische Auswertung der postoperativen Versuchsergebnisse (den jeweiligen Regressionsgeraden entnommen) mit Hilfe des T-Tests (unpaar), ebenfalls zwischen der Gruppe der Versuchshunde Nr. 2, 3 und 6 und der Kontrollhunde Nr. 7 und 8, beziehungsweise innerhalb einer Gruppe.

Tabelle 20: Versuchshunde untereinander, PAO : BAO

Tage	20	50	100	150	180
M1 (PAO)	3.873	4.837	6.440	8.043	9.007
SD1 (PAO)	1.356	0.944	0.679	1.215	1.666
M2 (BAO)	1.883	1.873	1.850	1.500	1.823
SD2 (BAO)	0.630	0.594	0.533	0.479	0.454
p (M1 : M2) <	0.04121	0.005	0.0004	0.0005	0.001

Tabelle 21: Kontrollhunde untereinander, PAO : BAO

Tage	20	50	100	150	180
M1 (PAO)	1.815	1.935	2.135	2.335	2.455
SD1 (PAO)	0.997	0.870	0.643	0.431	0.304
M2 (BAO)	1.505	1.500	1.495	1.480	1.480
P (M1 : M2) <	0.36028	0.2929	0.1796	0.094	0.0636

M = Mittelwert (in diesem Fall der PAO- oder BAO-Werte)

SD = Standardabweichung (der PAO- oder BAO-Werte)

Die Tage auf der Regressionsgeraden sind willkürlich gewählt.

Tabelle 22: Versuchshunde : Kontrollhunde, PA0 : PA0

Tage	20	50	100	150	180
M1 (V)	3.873	4.837	6.440	8.043	9.007
SD1 (V)	1.356	0.944	0.679	1.215	1.666
M2 (K)	1.815	1.935	2.135	2.335	2.455
SD2 (K)	0.997	0.870	0.643	0.431	0.304
p (M1 : M2)	< 0.08424	0.02039	0.00291	0.0044	0.00679

Tabelle 23: Versuchshunde : Kontrollhunde, BA0 : BA0

Tage	20	50	100	150	180
M1 (V)	1.883	1.873	1.850	1.500	1.823
SD1 (V)	0.630	0.594	0.533	0.479	0.454
M2 (K)	1.505	1.500	1.495	1.480	1.480
SD2 (K)	0.375	0.396	0.417	0.483	0.453
p(M1:M2)	< 0.25568	0.25049	0.24576	0.48274	0.23385

M1 (V) = Mittelwert der Versuchshunde

M2 (K) = Mittelwert der Kontrollhunde

SD1 (V) = Standardabweichung der Versuchshunde

SD2 (K) = Standardabweichung der Kontrollhunde

Die Tage auf der Regressionsgeraden sind willkürlich gewählt.

III. Diskussion

1. Diskussion der eigenen Methodik und ihrer möglichen Fehlerquellen

Die durchgeführten Magensekretionsanalysen können, vor allem postoperativ, in der Regel keinen Anspruch auf quantitative Genauigkeit erheben. Sie sind mit denselben Fehlern behaftet wie die routinemäßig beim Menschen durchgeführten Analysen in klinischen Labors. Eine Ausnahme davon machen nur die abschließenden Analysen. Da hier im eröffneten Bauchraum der Pylorus mechanisch abgeklemmt wurde, war ein Zu- oder Abfluss von Duodenal- oder Magensaft unmöglich, und außerdem ließ sich die Lage der Magensonde durch Palpation leicht feststellen. Somit sind quantitative Verfälschungen dieser Ergebnisse nach unserer Auffassung nahezu auszuschließen. Die übrigen postoperativen Analysen gestalteten sich durch duodenalen Reflux oft so schwierig, daß sie nur bei einem Drittel der Versuche mit verwertbaren Ergebnissen abgeschlossen werden konnten. War dies der Fall, so ließ sich dennoch nicht abschätzen, wieviel Magensaft während der Analyse durch den insuffizienten Pylorus ins Duodenum abgefließen war beziehungsweise ob nicht ein geringer duodenaler Reflux das pH der Messung verändert haben konnte (25). Wiederholt verstopften sich die Magensonden mit Haarbüscheln aus dem Magen oder dergleichen. Obwohl ihre Durchgängigkeit immer wieder durch Lufteinblasen und probeweises Ansaugen mit der 250ml-Glasspritze geprüft wurde, bestand doch die Möglichkeit, daß immer wieder der Absaugvorgang während mehrerer Minuten unterbrochen war. Mangels röntgenologischer Kontrollmöglichkeit läßt sich auch nicht ausschließen, daß die Sonden zeitweise im Magen abgeknickt wurden. Dies ließ sich, wie bereits erwähnt, nur bei den abschließenden Analysen vermeiden.

Trotz der beschriebenen Nachteile war die gewählte Methode anderen Techniken wie gastrischer Fistel oder Heidenhain-Tasche vorzuziehen, da hier das Infektionsrisiko bei einem Langzeitversuch von teilweise über 440 Tagen zu groß schien.

Ungeklärt ist auch, wie weit die Sekretionsleistung der Hunde von der Tageszeit abhängig ist. J. G. Moore (19) fand bei Menschen mit Vagotomie und Pyloroplastik erhebliche Schwankungen der Basalsekretion während 24 Stunden zwischen fast 0 mVal Säure/Stunde gegen 12 Uhr und etwa 15 mVal Säure/Stunde gegen 20 Uhr. Die insulin-stimulierte Sekretion lag hingegen nur bei 5.3 mVal Säure/Stunde.

Zur Ruhigstellung der Versuchstiere während der Sekretionsanalysen wurde eine Trapanal^R-Narkose durchgeführt. Dies beeinflusst sicher die Vergleichbarkeit der eigenen Ergebnisse mit denen anderer Autoren, da dieses Narkotikum die Erregbarkeit des Nervus vagus erhöht (18). Wegen der Gewöhnung der Tiere mußte die Trapanal^R-Dosis während der Versuchsdauer von anfangs etwa 25 mg pro Kg Körpergewicht bis auf etwa 35 mg erhöht werden, so daß auch hier eine Beeinflussung der Versuchsergebnisse nicht mit Sicherheit auszuschließen ist.

Bei den histologisch nachgewiesenen Nervenfasern distal der Naht- beziehungsweise der Unterbrechungsstellen läßt sich keine Aussage über deren Herkunft machen, etwa ob es sich um Teile des sympathischen oder des parasympathischen Systems handelt. Dasselbe gilt auch für ihre Eigenschaften (Afferenz oder Efferenz). Ebenso ist natürlich nicht zu beweisen, daß ein bestimmter relativ großkalibriger Nerv distal der Nahtstelle bei einem Versuchshund auch während der Operation durchtrennt und wieder genäht wurde, da das ausgedehnte Narbengewebe an der Nahtstelle des Nervus vagus eine Verfolgung dieses Nerven während der Sektion nach kranial unmöglich machte.

Für die statistischen Berechnungen wäre natürlich eine größere Anzahl von Versuchstieren wünschenswert gewesen. Aus technischen Gründen war jedoch die Haltung von mehr als 12 Tieren gleichzeitig unmöglich, und nachdem der Versuch bereits längere Zeit gelaufen war, schien uns die Nachoperation von Ersatztieren für die vorzeitig verstorbenen Hunde aus zeitlichen Gründen nicht mehr durchführbar.

2. Vergleich der eigenen Ergebnisse mit der Literatur

Wegen der tierexperimentellen Schwierigkeiten bei der Absaugung des Magensaftes mittels Magensonde wurde von anderen Autoren meist eine Heidenhain-Tasche mit Fistel angelegt. Sekretionsstudien, die mit Magensonden durchgeführt wurden, existieren nach unserer Kenntnis nur vom Menschen. In den wenigen Fällen, wo eine gastrische Fistel angewandt wurde (5, 8), kamen meist andere Stimulantien wie Histamin, Insulin oder 2-Deoxyglucose (8) zum Einsatz, die vor allem nach einer Vagotomie völlig andere Sekretionswerte ergeben (5, 27).

Die eigenen Versuche erbrachten eine präoperative Basalsekretion zwischen 1.9 und 5.2 mVal Säure/Std. (Mittelwert 3.1 mVal Säure/Stunde) und eine präoperative PAO zwischen 14.1 und 61.4 mVal Säure/Stunde (Mittelwert 34.6 mVal Säure/Stunde) bei 25 bis 40 kg schweren Hunden. Stening et al. (27) fanden präoperative PAO-Werte von 35 bis 40 mVal Säure/Stunde bei etwa 20 bis 24 kg schweren Hunden. Emas et al. (8) berichten eine PAO von 24 mVal Säure/Stunde bei einem Gewicht von 11 bis 16 kg. Auch die Werte von Hirschowitz et al. (8) liegen mit etwa 30 mVal Säure/Stunde (PAO) bei einem Gewicht von 20 - 27 kg in diesem Bereich.

Die eigenen Ergebnisse zeigen nach trunkulärer Vagotomie bezogen auf alle sechs Hunde einen PAO-Abfall um 95.1% auf 1.7 mVal Säure/Stunde. Bei Emas et al. (8) wurde die Dosiswirkungskurve nur nach rechts verschoben, so daß die maximal erreichbare PAO bei entsprechend hoher Penta-gastrin-Dosis unverändert blieb. Hierbei wurde jedoch mit einer Dosierung von 0.8 g Gastrin pro kg Körpergewicht gearbeitet gegenüber nur maximal 0.015 mg Pentagastrin bei den eigenen Versuchen. Dieselbe Beobachtung, daß nach trunkulärer Vagotomie die maximale Säuresekretion unverändert blieb, machten auch Nundy et al. (21).

Stening et al. (27) fanden nach trunkulärer Vagotomie beim Hund und vergleichbarer Pentagastrin-Dosis von 0.016 mg pro kg Körpergewicht und Stunde einen PAO-Abfall von 32 auf 27 mVal Säure/Stunde und von 38 auf 36 mVal Säure/Stunde um 16.3 und 6.4%. Dabei wurde allerdings mit gastrischer Fistel bzw. Heidenhain-Tasche und anderer Operationstechnik gearbeitet, und die Hunde waren während der Sekretionsanalysen wach.

Dem widersprechen Jepson et al. (12), die nach trunkulärer Vagotomie beim Menschen eine postoperative Reduktion der PAO um 50% beschreiben, obwohl die Pentagastrin-Dosis postoperativ von 0.006 auf 0.010 mg pro kg Körpergewicht gesteigert wurde. Wie bereits erwähnt, war bei den eigenen Versuchen während der Sekretionsanalysen durch die Trapanal^R-Narkose jeder äußere Reiz ausgeschaltet.

Die Tatsache, daß es bei den eigenen Versuchshunden allmählich zu einer mehr oder weniger starken Erholung der Sekretionsleistung kam, deckt sich mit einigen in der Literatur beschriebenen Ergebnissen. Dragstedt (4) verneinte die Möglichkeit einer Regeneration des Nervus vagus nach kompletter Vagotomie ohne Nervennaht. Dieselbe Ansicht äußerte auch Clark (3), zeigte jedoch wie auch Amdrup et al. (1), Smith et al. (26), Jones et al. (13, 14), Rivilis et al. (24) und Murray (20), daß nach einer inkompletten Vagotomie ein Aussprossen neuer Fasern aus noch intakten Teilen des Nervus vagus möglich ist, so daß eine gewisse Erholung der Sekretionsleistung eintritt. Hirschowitz et al. (8) machten dieselbe Beobachtung, berichten jedoch zusätzlich, daß etwa 16 Monate post operationem der Regenerationsvorgang zur Ruhe komme. Nach Jeffeson et al. (11) ist eine komplette Vagotomie beim Hund kaum möglich. Bei diesen Versuchen war selbst nach Durchtrennung des Ösophagus bei einem Teil der Versuchshunde nach elektrischer Reizung des Nervus vagus im Halsbereich noch eine Kontraktion des Magens zu erhalten.

D. R. Kemp (15) berichtet, daß nach einer Vagotomie, bei der ein Vagusstamm unterhalb des Ganglion nodosum und der andere im Hilusbereich durchtrennt wurden, und zwar oberhalb der Teilungsstelle in Ramus ventralis und dorsalis, immerhin noch 10% der Vagusfasern intakt blieben. Diese Fasern blieben in ihrem Ursprung und ihrem Verlauf unbekannt und waren durch diese Art von Vagotomie nicht zu unterbrechen. J. G. Murray (20) fand, daß schon 10% der präganglionären Vagusfasern ausreichen, um durch Sprossung eine vollständige Wiederherstellung seiner Funktion zu bewirken.

Jefferson et al. (9, 10) wiesen die Regeneration des Nervus vagus nach Resektion eines mehrere Zentimeter langen Stückes desselben über diese Strecke hinweg mit wiederkehrender motorischer Funktion des Magens nach. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Guth et al. (6), die bei der Katze den Nervus vagus unterhalb des Ganglion cervicale superior durch Quetschung zerstörten und anschließend dessen Regeneration nach kaudal verfolgten. Sie ermittelten eine Regenerationsgeschwindigkeit von zunächst 1.9 mm pro Tag, später sogar ansteigend bis zu 4.2 mm pro Tag. Ein Vergleich dieser Ergebnisse mit denen von Hirschowitz et al. (8) ergäbe in 16 Monaten ein Wachstum des Nervus vagus von mindestens 50 cm, so daß die lange Dauer der Regeneration bei den eigenen Hunden eigentlich nicht mit dem Nervenwachstum zu erklären ist. Nach dieser Rechnung wäre bei den eigenen Versuchen auch bei noch längerer Beobachtungszeit kein weiterer Anstieg der Sekretionsleistung mehr zu erwarten gewesen, worauf auch die Beobachtung hinweist, daß ein Hund (Nr. 2) bereits nach 280 Tagen seine präoperative PAO wieder erreicht hatte.

Eine Zusammenfassung des Verlaufs der Sekretionskurven, der röntgenologischen Untersuchung, der histologischen Auswertung sowie der bereits veröffentlichten Arbeiten lassen uns eine Regeneration des Nervus vagus bei den eigenen Versuchen sicher erscheinen.

Wieweit jedoch bei Patienten mit trunkulärer Vagotomie und Postvagotomie-Syndrom eine Anfrischung und Naht der Vagusstümpfe nach längerer Zeit zur Wiederherstellung der Funktion des Nervus vagus und seiner Erfolgsorgane und damit wenigstens zu einer Linderung der Beschwerden führen kann, läßt sich aus den vorliegenden Ergebnissen noch nicht sicher beurteilen und bedarf weiterer Klärung.

IV. Zusammenfassung

Zur Therapie des Postvagotomie-Syndroms vor allem nach trunkulärer Vagotomie ist es von Bedeutung, ob sich durch eine sekundäre Naht der früher durchtrennten Vagusäste diese Vagotomie rückgängig machen und eventuell in die mit weniger Nebenwirkungen behaftete selektive oder die proximale selektive Vagotomie überführen läßt. An Hand von fraktionierten Magensekretionsanalysen, mehrerer Röntgenkontrollen sowie einer abschließenden histologischen Untersuchung des Magens wurde die Möglichkeit einer Regeneration des Nervus vagus nach trunkulärer Vagotomie mit Pyloromyotomie und primärer Nervennaht bei sechs mischrassigen Schäferhunden mit einem Gewicht von 25 bis 40 kg geprüft. Dabei wurden vier Versuchshunde, von denen einer nicht verwertbar war, mit zwei Kontrollhunden verglichen, bei denen nur eine trunkuläre Vagotomie mit Pyloromyotomie, nicht aber eine Nervennaht durchgeführt worden war. Als Stimulans bei den Magensekretionsanalysen diente Pentagastrin (Gastrodiagnost^R, Merck) in einer Dosierung von präoperativ 0.18 mg, postoperativ 0.38 mg pro kg Körpergewicht.

Bei drei Versuchshunden zeigte sich über den Beobachtungszeitraum von etwa 400 Tagen ein insgesamt mit $p < 0.00679$ gegenüber den Kontrollhunden signifikanter Anstieg der maximalen Säuresekretion (PA0), während die Kontrollhunde postoperativ während der gesamten Versuchsdauer nach Gabe von Pentagastrin in der angegebenen Dosierung mit $p < 0.0636$ keinen signifikanten Unterschied mehr zwischen

Basalsekretion und PAO boten. Ein Versuchshund erreichte nach 379 Tagen postoperativ sogar 163.6% seines präoperativen PAO-Wertes, ein zweiter 49.7% und der dritte 17.4% (die beiden letzten Hunde am 457. und am 444. Tag). Bei einem vierten Versuchshund bestand eine Insuffizienz der Vagusnaht, so daß dessen Ergebnisse nicht verwertet werden konnten.

Bei der Röntgenkontrolle eines zufällig ausgewählten Versuchshundes war wenige Tage postoperativ ein fast völliges Erliegen der Magenperistaltik sichtbar, etwa 380 Tage später jedoch wieder ein normales Bild.

Bei der abschließenden histologischen Aufarbeitung der Mägen fanden sich fast in allen Fällen kleinste intakte Nervenfasern unbekannten Ursprungs, bei den drei Versuchshunden jedoch makroskopisch sichtbare und histologisch intakte Nerven, die sich nach kranial bis zu dem Narbengewebe an der Nahtstelle verfolgen ließen. Daß bei allen drei Versuchshunden solche Nerven der Vagotomie entgehen können, dürfte sehr unwahrscheinlich sein.

Eine Zusammenfassung aller Versuchsergebnisse läßt uns deshalb eine echte Regeneration des Nervus vagus sicher erscheinen. Keine endgültige Aussage ist jedoch darüber möglich, ob der Nervus vagus auch nach längerer Zeit noch diese Fähigkeit zur Regeneration besitzt, ob sich auch in allen Fällen seine volle Funktion wiederherstellen läßt und ob somit seine operative Rekonstruktion beim Menschen genügende Erfolgsaussichten bietet.

V. Literaturverzeichnis

1. Amdrup, E., Kragelund, E., Humphrey, C.S., Smith, R.B., Goligher, J.C., Johnston, D.: Evidence for Partial Vagal Reinnervation of the Stomach after Highly Selective Vagotomy without a Drainage Procedure (HSV) For Duodenal Ulcer in Man. Gut 12, S. 866 (Oct. 1971)
2. Bora, F.W.Jr., Pleasure, D.E. Didizian, N.A.: A study of nerve regeneration and neuroma formation after nerve suture by various techniques. J. Hand Surg. 1(2), S. 138 - 143, St. Louis (Sep. 1976)
3. Clark, C.G.: Recovery of gastric function after incomplete vagotomy. Brit. J. Surg. 51, S. 51 (1964)
4. Dragstedt, L.R., Woodward, E.R., Camp, E.H.: Question of the return of gastric secretion after complete vagotomy. Arch. Surg. 61, S. 775 - 782, Chicago (Oct. 1950)
5. Emas, S., Grossman, M.I.: Effect of truncal vagotomy on acid and pepsin responses to histamine and gastrin in dogs. Amer. J. Physiol. 212, S. 1007 - 1012 (May 1967)
6. Guth, L., Jacobson, S.: The rate of regeneration of the vagus nerve of the cat. Exp. Neurol. 14, S 439 - 447, New York (1966)
7. Herbig, Barbara: Enderfolge der operativen Behandlung von Nervenverletzungen. Bruns' Beiträge zur klinischen Chirurgie, Band 166 (1937)
8. Hirschowitz, B.I., Hutchinson, G.A.: Long-term effects of highly selective vagotomy (HSV) in dogs on acid and pepsin secretion. Am. J. Dig. Dis. 22(2), S. 81 - 95 (Feb. 1977)
9. Jefferson, N.C., Geisel, A., Lott, P., Necheles, H.: Vagus regeneration in the dog. Surgery 61, S. 808 - 811 (May 1967)
10. Jefferson, N.C., Geisel, A., Doi, A., Necheles, H.: Vagus regeneration in dogs, Physiologist 9,3, S. 212, Washington (1966)
11. Jefferson, N.C., Kuroyanagi, Y., Geisel, T., Necheles, H.: Is complete vagotomy possible in the dog? Surgery 54, S. 512 - 516 (1963)
12. Jepson, K., Lari, J., Humphrey, C.S., Smith, R.B., Wilkinson, A.R., Johnston, D.: A comparison of the effects of truncal, selective and highly selective vagotomy on maximal acid output in response to pentagastrin. Ann. Surg. 178, S. 769 - 772 (Dec. 1973)

13. Jones, W.M., Griffith, Ch.A.: On the question of vagal reinnervation of the stomach: Part. I. The permanence of the amount of the residually innervated gastric mucosa. *Ann. Surg.* 171, S. 365 - 368 (Mar. 1970)
14. Jones, W.M., Griffith, Ch.A.: On the question of vagal reinnervation of the stomach: Part. II. The unchanging secretory and ulcerogenetic potential. *Ann. Surg.* 171, S. 369 - 372 (Mar. 1970)
15. Kemp, Donal R.: A histological and functional study of the gastric mucosal innervation in the dog: Part. I. The quantification of the fibre content of the normal supradiaphragmatic vagal trunks and their abdominal branches. *Aust. N.Z. J. Surg.* 43/3, S. 288 - 294, Sydney (Dec. 1973)
16. Kennedy, Terence: The present status of vagotomy. *Ulster Med. J.* 45(2) S. 183 - 188 (1976)
17. Kennedy, Terence: The vagus and the consequences of the vagotomy. *Medical clinics of North America* Vol. 58, No. 6, Nov. 74
18. Kuschinsky, G., Lüllmann, H.: *Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie*, 6. Aufl., Georg Thieme Verlag Stuttgart (1974)
19. Moore, John D.: High gastric acid secretion after vagotomy and pyloroplasty in man - evidence for nonvagal mediation. *Am. J. Dig. Dis.* 18, S. 661 - 669 (Aug. 1973)
20. Murray, J.G.: Sprouting of nerves: some consequences of vagotomy and sympathectomy. *Gastroenterology* 42, S. 197 - 200 (Feb. 1962)
21. Nundy, S., Baron, J.H.: Graded vagotomy and gastric secretion in the dog. *Br. J. Surg.* 59, S. 906 (Nov. 1972)
22. Pöge, A.W., Walther, J.: Eine Methode zur Bestimmung der Wasserstoffionen des Magensaftes. *Deutsch. Z. Verdau. Stoffwechselkr.* 22, S. 75 - 79 (1969)
23. Pöge, A.W., Walther, J.: Ein Vergleich der Titrations- und elektrometr. Methode zur Bestimmung der H^+ -Menge des Magensaftes. *Deutsch. Z. Verdau. Stoffwechselkr.* 32, S. 251 - 253 (1972)
24. Rivilis, Jeffrey: Collateral nerve sprouting and gastric secretory recovery. *Surg. Forum* 20, S. 317 - 319, Philadelphia, London (1969)

25. Rothmund, M., Deisler, A., Kaufmann, A., Höhn, P.: Duodenogastrischer Reflux nach Vagotomie und Pyloroplastik. Langenbecks Arch. Chir. 340, S. 167 - 178 (1976)
26. Smith, I.S., Gillespie, G., Elder, J.B., MacDonald, C.W.E., Crean, G.P., Gillespie, I.E.: Recovery of vagal nerve function after vagotomy. Br. J. Surg. 57, S. 854 - 855 (Nov. 1970)
27. Stening, G.F., Grossmann, M.I.: Gastric acid response to pentagastrin and histamine after extragastric vagotomy in dogs. Gastroenterology 59, S. 364 - 371 (Sep. 1970)
28. Stremmel, W.: Pathogenese des Postvagotomie-Syndroms. Dtsch. med. Wschr. 101, S. 1496 - 1497 (1976)
29. Stremmel, W.: Therapie des Postvagotomie-Syndroms. Dtsch. med. Wschr. 101, S. 1497 - 1498 (1976)

LEBENS LAUF

Am 30.7.1950 wurde ich, Peter Prihoda, als erstes von vier Kindern des techn. Angestellten Alfred Prihoda und seiner Ehefrau Therese, geb. Gloßner, in Nürnberg geboren.

Ich besitze die deutsche Staatsangehörigkeit und bekenne mich zur römisch-katholischen Kirche.

Der übrige Lebenslauf sei in kurzen Stichworten geschildert:

1956 - 1960 Volksschule Eibenweg in Nürnberg

1960 - 1961 Realgymnasium der Benediktiner in Rohr/
Niederbayern

1961 - 1970 Willstätter-Gymnasium in Nürnberg,
Frühjahr 1970 Reifeprüfung

Sommer 1970 - Herbst 1971 Wehrdienst in Traunstein und
Mittenwald, Entlassung als Fähnrich d.R.

Herbst 1971 - Sommer 1973 Studium der Physik und
Mathematik in Erlangen

Herbst 1973 - Herbst 1979 Studium der Humanmedizin an
der Universität Erlangen - Nürnberg, Studienabschluß
mit dem dritten Teil der ärztlichen Prüfung im Oktober 1979

